

Chute de l'incidence de la coqueluche après la réintroduction de la vaccination contre la coqueluche en Suède

P. Olin, H.O. Hallander
Institut Suédois pour le Contrôle des Maladies Infectieuses, Solna, Suède

En Suède, la vaccination contre la coqueluche avec un vaccin acellulaire chez les enfants âgés de 3, 5 et 12 mois a été introduite dans le programme vaccinal en janvier 1996, soit 17 ans après le retrait du vaccin à germes entiers en 1979 (1). En quelques mois, la couverture vaccinale avait atteint au moins 95%, principalement avec un vaccin coquelucheux à trois antigènes associé au vaccin diphtérie-tétanos (DTCocq acellulaire). A leur initiative, certaines régions utilisaient le vaccin coquelucheux acellulaire à trois antigènes pour les enfants plus âgés d'âge préscolaire. Dans la région de Göteborg et ses environs, une campagne de rattrapage avec un vaccin coquelucheux à un seul antigène a débuté dans le cadre d'essais cliniques (2).

Les essais cliniques ont montré que les vaccins coquelucheux polyvalents sont plus efficaces que les vaccins composés d'un ou deux antigènes vis-à-vis de la forme typique de la maladie, ainsi que des formes bénignes et de l'infection (3,4). Ces différences peuvent influencer la protection à long terme et le maintien de l'immunité collective. En Suède, la surveillance de la coqueluche chez les enfants d'âge préscolaire a été renforcée en automne 1997 pour étudier l'efficacité à long terme des différents vaccins acellulaires et évaluer la nécessité de doses de rappel.

Cet article rapporte l'importante chute de l'incidence de la coqueluche trois ans après la réintroduction de la vaccination en Suède.

Méthodes

Depuis 1988, les cas de coqueluche confirmés microbiologiquement sont déclarés sur la base du volontariat par les laboratoires locaux suédois. En 1997, la coqueluche est devenue une maladie à déclaration obligatoire. Les cas confirmés par culture et les cas cliniques déclarés sont rapportés à l'Institut Suédois pour le Contrôle des Maladies Infectieuses (Swedish Institute for Infectious Disease Control, SIIDC) par le biais d'un système de déclaration électronique national. Aucune définition de cas n'a cependant été établie pour les déclarations en routine. La fin de l'année 1997 a marqué le début d'une surveillance renforcée de tous les cas déclarés confirmés par culture chez les enfants nés en 1992 ou après, et résidant n'importe où en Suède à l'exception de Göteborg et ses alentours. Ces tranches d'âge ont été sélectionnées de manière à inclure les enfants chez lesquels l'incidence par âge était connue comme maximale en Suède, ceux qui avaient été vaccinés contre la coqueluche dans le cadre des essais d'efficacité menés en 1992 (5) et 1993-94 (4), ainsi que les enfants nés en 1996 ou après et vaccinés avec un vaccin combiné DTCocq acellulaire selon le calendrier 3, 5, et 12 mois.

Les dossiers médicaux nécessaires ont été récupérés avec l'accord des parents. Des infirmières d'études ont contrôlé l'évolution clinique et le passé vaccinal détaillé des enfants lors d'entretiens téléphoniques comme cela avait été fait lors des essais vaccinaux de 1993-94 (4). Notre définition principale de cas d'une infection à *Bordetella pertussis* était confirmée par culture ou PCR (polymerase chain reaction) indépendamment des symptômes. Une coqueluche "typique" a été définie comme une coqueluche confirmée par culture ou PCR, avec une toux paroxystique de 21 jours ou plus, conformément à la définition de cas de l'Organisation Mondiale de la Santé (6).

Résultats

En 1994, année de survenue de la dernière épidémie, 13 142 cas de coqueluche confirmés par culture ont été rapportés, comparé à 1463 en 1998. L'incidence globale de la coqueluche en Suède (pour 100 000 habitants) est passée de 113 en 1992 et 132 en 1993, à 150 en 1994 puis a diminué les années suivantes - 121 en 1995, 86 en 1996,

Marked decline in pertussis followed reintroduction of pertussis vaccination in Sweden

P. Olin, H.O. Hallander
Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden

Immunisation against pertussis with an acellular pertussis vaccine for children at 3, 5, and 12 months was included in the Swedish vaccination programme in January 1996, 17 years after the withdrawal of whole cell vaccine in 1979 (1). Within months coverage reached at least 95%, mainly with a three-component pertussis vaccine given as part of the combined diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP) vaccine. In some areas the three-component acellular pertussis vaccine was given on their own to older preschool children, and in one area (Gothenburg and surroundings) a catch-up campaign with a mono-component pertussis vaccine given on its own was started as part of a clinical trial (2).

Clinical trials have shown that multi-component pertussis vaccines are more efficacious than one or two-component vaccines both against typical disease and against mild disease and infection (3,4). The differences may influence long term protection and sustained herd immunity. Surveillance of pertussis in preschool children in Sweden in autumn 1997 was intensified to study the long-term effectiveness of the different acellular vaccines, and to study the need for booster doses.

This progress report notes the marked decline in the incidence of pertussis three years after vaccination was reintroduced in Sweden.

Methods

Since 1988, cases of laboratory confirmed pertussis have been voluntarily reported by local laboratories in Sweden. In 1997, notification of pertussis became mandatory. Culture confirmed and clinically notified cases of pertussis are reported to the Swedish Institute for Infectious Disease Control (SIIDC)

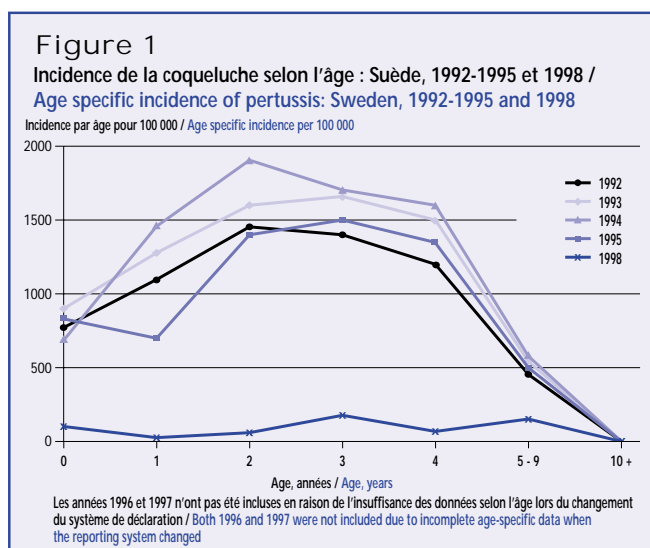
through a national computer-linked reporting system, but a clinical case definition has not been established for routine reports. Late in 1997 we began intensified surveillance of all reported culture confirmed cases in children born in 1992 or later, and residing anywhere in Sweden except Gothenburg and its surrounding area. These age groups were chosen to include children for which the age specific incidence was known to be highest in Sweden, children who had received pertussis vaccines in the efficacy trials carried out in 1992 (5), and 1993-94 (4), and children born in or after 1996, who were given acellular DTP at 3, 5, and 12 months of age.

Parental permission was obtained to request medical records as needed. Study nurses monitored the clinical course and detailed vaccination histories of children by telephone as in the 1993-94 pertussis vaccine trial (4). Our primary case definition of *Bordetella pertussis* infection was confirmed by culture or polymerase chain reaction (PCR) regardless of symptoms. 'Typical' pertussis was defined as culture or PCR confirmed pertussis with at least 21 days of paroxysmal cough, in line with the World Health Organization case definition (6).

Results

In the most recent epidemic year (1994) 13 142 cases of culture confirmed pertussis were reported, compared with 1463 in 1998. The overall incidence of pertussis in Sweden (per 100 000 population) rose from 113 and 132 in 1992 and 1993, respectively, to 150 in 1994 then fell in successive years - 121 in 1995, 86 in 1996, 40 in 1997, and 16 in 1998. The age specific incidences for 1992-95 and 1998 are given in figure 1.

In 1998 we followed 811 children born in or after 1992 with confirmed pertussis,



40 en 1997, et 16 en 1998. La figure 1 présente les incidences spécifiques selon l'âge pour les années 1992-95 et 1998.

En 1998, 811 enfants nés en 1992 ou après et présentant une coqueluche confirmée ont été suivis. Parmi eux, 115 avaient été vaccinés contre la coqueluche (59 totalement et 56 partiellement). L'évolution clinique était plus grave chez les enfants non vaccinés : 90% d'entre eux (627/694) avaient souffert de toux paroxystique pendant plus de 21 jours, comparé à 77% (43/56) des cas vaccinés partiellement et 69% (41/59) des cas totalement vaccinés. Sur les 31 enfants non vaccinés qui ont été admis à l'hôpital, huit y ont séjourné au moins une semaine. Six admissions (d'une durée de 1 à 3 jours) concernaient des enfants qui avaient reçu une seule dose de vaccin. Aucun des enfants complètement vaccinés n'a été hospitalisé.

Commentaires

En 1998, trois ans seulement après l'introduction des vaccins coquelucheux acellulaires, l'incidence déclarée de la coqueluche avait baissé de 80 à 90 % et était similaire aux taux les plus faibles observés dans les années soixante, lorsque le programme suédois de vaccination avec le vaccin à germes entiers était encore en vigueur (1). Le programme de vaccination a eu un fort impact à court terme dû, en partie, à la couverture très élevée atteinte dès que les nouveaux vaccins ont été commercialisés et que le vaccin combiné DTCQ acellulaire a remplacé le vaccin diphtérie-tétanos (DT) dans le calendrier vaccinal des enfants. Les données en cours d'analyse montreront dans quelle mesure le rattrapage chez les enfants plus âgés d'âge préscolaire a contribué à la baisse de l'incidence de la coqueluche chez les enfants nés entre 1992 et 1995 et non vaccinés en bas âge - mis à part ceux qui l'ont été dans le cadre des essais cliniques (2, 4, 5).

Mais les insuffisances ne doivent être négligées. Un nombre important de cas survient encore chez les enfants non vaccinés, en particulier chez les 5-9 ans (figure 2). La sous-déclaration de la maladie chez les enfants vaccinés (et les adultes) présentant une forme modérée de la maladie pourrait surestimer l'efficacité du programme actuel. Plusieurs vaccins coquelucheux acellulaires (avec un ou plusieurs antigènes) ont été commercialisés et il sera difficile d'évaluer l'efficacité de chacun de ces vaccins et leur contribution respective à l'immunité collective à long terme. Afin de mener une analyse plus détaillée, les données sur la couverture vaccinale doivent être recueillies de manière continue, y compris la marque et le lot du vaccin administré à chaque enfant, comme cela est recommandé pour la pharmacovigilance (7).

La baisse rapide de la coqueluche en Suède est prometteuse, mais il reste à prouver que les vaccins commercialisés actuellement et inclus dans le calendrier vaccinal permettront un contrôle à long terme de la maladie. Il est nécessaire de poursuivre la surveillance basée sur la recherche active des cas, la confirmation microbiologique (y compris la caractérisation des souches de coqueluche) et le recueil des données sur la couverture vaccinale.

Remerciements

Nous remercions l'Institut National de l'Allergie et des Maladies Infectieuses (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) (contract no. N01-AI-15125) ainsi que Smith-Kline Beecham (Rixensart, Belgique); Pasteur-Mérieux Connaught (Toronto, Canada) et Pasteur-Mérieux MSD (Lyon, France) pour leur contribution financière. ■

References

1. Romanus V, Jonsell R, Bergquist S-O. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987; **6**: 364-71.
2. Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Lind I, Sundh V, Zackrisson G, et al. A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1045-50.
3. Hewlett EL, Cherry JD. New and improved vaccines against pertussis. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Coban GS, editors. *New generation vaccines* (2nd edition). New York: Marcel Dekker, 1997: 387-416.
4. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander H, Heijbel H, Gottfarb P. Randomized controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997; **350**: 1569-77.
5. Gustafsson L, Hallander HQ, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996; **334**: 349-55.
6. WHO meeting on case definition of pertussis. Geneva, 10-11 January 1991. *MIN/EPI/PERT/91.1:4-5*
7. Miller E, Waigant P, Farrington P. Safety assessment post-licensure. In: Plotkin S, Brown F, Horaud F, editors. *Preclinical and clinical development of new vaccines*. *Dev Biol Stand* 1998; **95**: 235-43.

115 of whom had received pertussis vaccine (59 were fully and 56 were partially immunised). The clinical course was more severe in unvaccinated children: 90% (627/694) of unvaccinated cases suffered paroxysmal cough for more than 21 days, compared with 77% (43/56) of partially vaccinated cases, and 69% (41/59) of fully vaccinated cases. Thirty-one unvaccinated children were admitted to hospital, eight of whom stayed in hospital for at least one week. There were six admissions to hospital (duration 1-3 days) among children who had received one dose of vaccine, and none among fully vaccinated children.

Comments

In 1998, only three years after the introduction of acellular pertussis vaccines, the reported incidence of pertussis had dropped by between 80% and 90%, and was similar to the lowest rates observed in the 1960s, when the Swedish whole cell vaccination programme was still effective (1). The vaccination programme has therefore been highly effective in the short term, due in part to the very high coverage achieved as soon as the new vaccines were licensed and the acellular DTP vaccine replaced the diphtheria and tetanus (DT) vaccine in the infant vaccination schedule.

Forthcoming data will show to what extent catch-up vaccination of older preschool children has contributed to the reduction in the incidence of pertussis in children born from 1992 to 1995, who - unless in clinical trials (2, 4, 5) - did not receive pertussis vaccines in infancy.

Caveats should not be forgotten. Substantial numbers of cases still occur among unvaccinated children, particularly in the 5 to 9 years age group (figure 2). Underreporting of disease in vaccinated children (and adults) with mild illness may overestimate the effectiveness of the present programme. Several acellular pertussis vaccines (with one or several components) have been licensed and it will be difficult to assess the effectiveness of individual vaccines and their respective contribution to long term herd immunity. Data on vaccine coverage must therefore be collected continuously,

keeping track of which brand and batch of vaccine each child has received, as recommended for post-marketing surveillance of safety (7) to enable a more detailed analysis to be carried out.

The rapid decline of pertussis in Sweden is promising, but it remains to be shown that currently licensed vaccines in the present schedule will control disease in the long term. Surveillance based on active case finding, laboratory confirmation (including characterisation of pertussis strains), and the collection of data on vaccine coverage need to continue.

Acknowledgements

Financial support was obtained from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (contract no. N01-AI-15125) and from the following manufacturers: Smith-Kline Beecham (Rixensart, Belgium); Pasteur-Mérieux Connaught (Toronto, Canada), and Pasteur-Mérieux MSD (Lyon, France). ■